

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky

BAKÁLÁŘSKÁ PRÁCE

2010

Barbara Helštýnová

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra měřicí a řídicí techniky

Inzulínová pumpa a senzor
Insulin Pump and Sensor

2010

Barbara Helštýnová

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.

Datum odevzdání bakalářské práce:

Poděkování

Děkuji Mgr. Petru Tiefenbachovi za konzultace a připomínky k mé bakalářské práci. Děkuji své rodině, zvláště rodičům Blance a Davidu Helštýnovým a dědečkovi Jaroslavu Helštýnovi za podporu po celou délku studia.

Abstrakt

Tématem bakalářské práce je nejnovější technika vhodná pro léčbu diabetu a monitoraci glukózy. Bakalářská práce přibližuje lidský organismus jako systém, vysvětluje podrobněji funkci inzulínové pumpy, glukometru a glykemického senzoru pro kontinuální monitoring glykémie. Poukazuje na souvislost mezi metodou měření glukometrem a měření za pomoci glykemického senzoru.

Klíčová slova

Inzulínová pumpa, glukometr, testovací proužky, senzor, inzulín, slinivka břišní, diabetes, inzulínové pero, elektroda

Abstract

The topic of this bachelor work is the latest technique suitable for the treatment of diabetes and glucose monitoring. Bachelor thesis explains the human organism as a system and the function of an insulin pump, meter and sensor of glucose for continuous monitoring of blood glucose. Work points to the link between the meter and measurement method using measurements glucose sensor.

Key words

Insulin pump, glucose meter, test strips, sensor, insulin, pancreas, diabetes, insulin pen, electrode

Obsah

Úvod.....	1
1 Lidský organismus jako systém	2
2 Endokrinní systém a slinivka břišní	4
2.1 Endokrinní systém.....	4
2.2 Slinivka břišní	4
2.2.1 Langerhansovy ostrůvky	5
2.2.2 Účinky inzulínu	6
2.3 Definice diabetu podle světové organizace zdraví (WHO – World health organization)	7
2.3.1 Historie diabetu mellitus	8
3 Technické prostředky měření a regulace hladiny krevního cukru	9
3.1 Glukometr.....	9
3.2 Senzor pro kontinuální snímání glykémie	9
3.3 Inzulínová pera	10
3.4 Inzulínová pumpa	10
3.4.1 Srovnání inzulínového pera a inzulínové pumpy	11
4 Funkce inzulínové pumpy a senzoru	12
4.1 Inzulínová pumpa	12
4.1.1 Bazální dávka	12
4.1.1.1 Maximální bazální dávka	13
4.1.1.2 Dočasná bazální dávka.....	13
4.1.2 Bolusová dávka	14
4.1.2.1 Druhy bolusových dávek	14
4.1.2.2 Funkce bolus Wizard	14
4.1.3 Technická specifikace inzulínové pumpy	17
4.1.4 Porovnání inzulínových pump dostupných v České republice.....	17
4.2 Funkce senzoru.....	17
4.2.1 Komunikace s pumpou	18
4.2.1.1 Nabíjení vysílače.....	19
4.2.1.2 Zkoušení vysílače.....	19

4.2.2	Programování senzoru	20
4.2.3	Zavedení senzoru.....	20
4.2.4	Kalibrace	22
4.2.5	Alarmy.....	22
4.2.6	Zobrazení trendových grafů	23
4.2.7	Porovnání senzorů	23
5	Metodika měření glukometrem a senzorem	24
5.1	Glukometry.....	24
5.1.1	Měřená veličina	24
5.1.1.1	Malý glykemický profil	24
5.1.1.2	Velký glykemický profil	24
5.1.2	Testovací proužek	25
5.1.3	Odběr krve ke stanovení glykémie.....	25
5.1.4	Stanovení glykémie glukometrem.....	27
5.1.5	Obecné parametry glukometru	27
5.1.6	Metody měření	28
5.1.6.1	Fotometrická metoda.....	29
5.1.6.2	Elektrochemická metoda.....	29
5.1.6.3	Amperometrická metoda.....	30
5.1.6.4	Coulometrická metoda	30
5.1.6.5	Srovnání amperometrického principu a coulometrického principu	31
5.2	Glykemický senzor ke kontinuálnímu monitorování	31
6	Vyhodnocení výsledku měření obou postupů a vývoj do budoucna.....	33
6.1	Vyhodnocení výsledků.....	33
6.2	Vývoj do budoucna	33
	Závěr.....	35
	Literatura.....	36
	Seznam příloh	38

Úvod

Lidský organismus je propojený systém, skládající se z mnoha subsystémů, které se řídí biologickými principy. V případě špatné funkce subsystému, je potřeba tuto funkci napravit, což v některých případech sám organismus není schopen a je třeba mu pomoci technickými prostředky.

Endokrinní systém je založen na působení hormonu. Mezi nejdůležitější hormony se řadí inzulin, který je produkován v Langerhansových ostrůvcích slinivky břišní. Při nedostatku inzulinu vzniká nemoc s názvem diabetes.

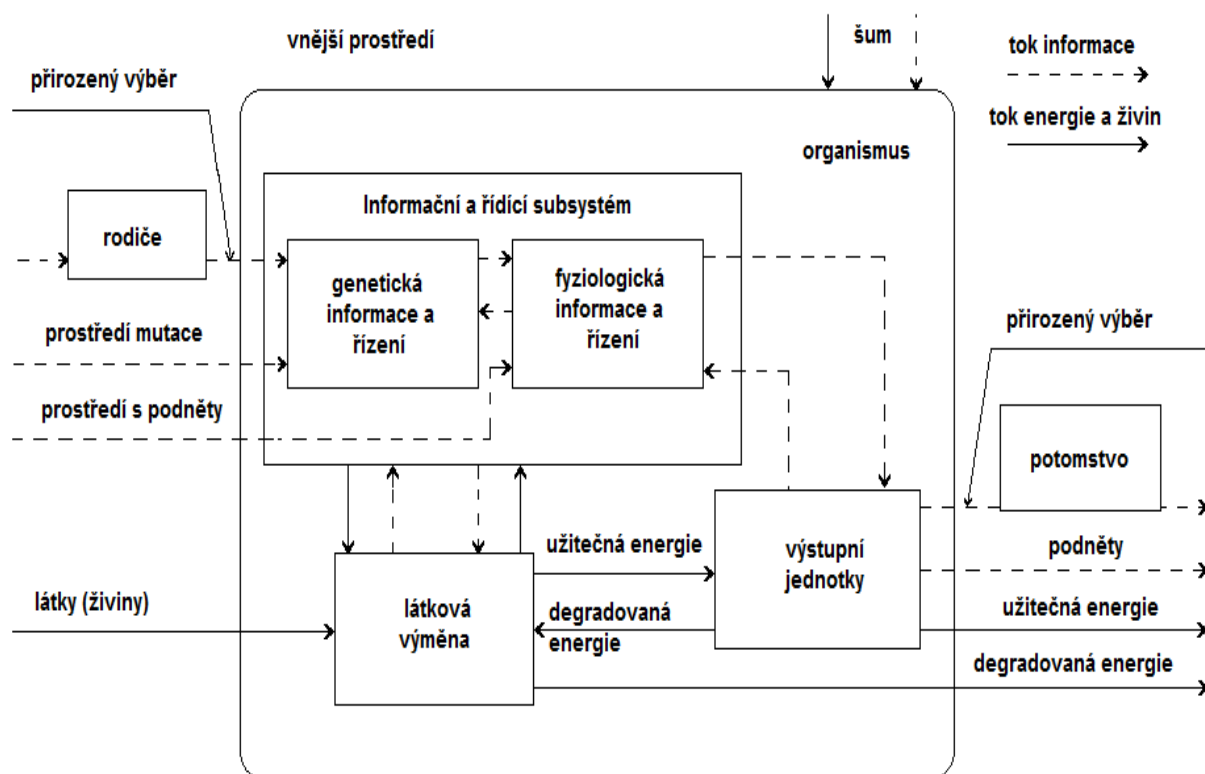
Při diabetu mellitus typu I zanikají ve slinivce břišní Langerhansovy ostrůvky, které produkují inzulin. Absence inzulinu v těle diabetika je nahrazována umělou aplikací. Mezi technické prostředky poskytující aplikaci inzulinu patří inzulinové pera a inzulinové pumpy, které dnes patří mezi nejmodernější léčbu.

Cukrovka neboli diabetes se řadí mezi nejrozšířenější civilizační nemoci. Pro správnou kompenzaci diabetu je znalost hladiny glukózy nutností. Díky vývoji biosenzoru, má diabetik k dispozici malý přenosný přístroj pro stanovení hladiny glykémie nazvaný glukometr. Pro ještě lepší monitoraci glykémie a následné vylepšení léčby – upravení dávek inzulinu, zamezení častých hypoglykemií a hyperglykemií, byl vyvinut glykemický senzor pro kontinuální měření glykémie.

Práce je rozdělena do šesti kapitol. První kapitola je nazvána Lidský organismus jako systém, kde je popsána definice lidského organismu jako systému tvořeného subsystémy. Druhá kapitola se zabývá Endokrinním systémem a slinivkou břišní. V této kapitole je zmíněna funkce endokrinního systému a slinivky břišní a její onemocnění diabetes mellitus. Třetí kapitola je věnována Technickým prostředkům pro měření a regulaci krevního cukru, které jsou dostupné v České republice a řadí se k nejmodernějším. Následující kapitola je pojmenována Funkce inzulinové pumpy a senzoru, kde jsou popsány základní funkce těchto technickým prostředků. V kapitole Metodika měření glukometrem a senzorem je řešen vývoj metod měření pomocí glukometru a princip měření senzorem. Šestá kapitola se nazývá Vyhodnocení výsledků měření obou postupů a vývoj do budoucna.

1 Lidský organismus jako systém

Systém lidského organismu se dá obecně definovat jako množina prvků navzájem propojená vazbami, která se jako celek vyznačuje specifickou formou chování. Živý lidský organismus se vyznačuje kontinuálním tokem látek (materiálu, živin), energie a informací (uvnitř, dovnitř, ven).



Obr.1 Základní blokové schéma struktury lidského organismu [1]

Informační a řídicí subsystém se skládá z dílčích složek, které zajišťují příjem, zpracování, uchování a přenos informací pro řízení činnosti celého organismu. Zajišťuje výměnu informací mezi výkonovými jednotkami, blokem látkové výměny a vnějším prostředím. Obsahuje dva dílčí podsystémy – genetický subsystém a fyziologický subsystém, který se dále dělí na dvě části – nervovou soustavu a endokrinní soustavu.

Subsystém látkové výměny obsahuje všechny prvky, které garantují přežití a vhodné pracovní podmínky pro celý organismus. Proto obsahuje složky, jež zajišťují příjem, zpracování, uchování a přenos látek energie tak, aby dokázal optimálně zásobovat všechny strukturální a funkční složky organismu (dává organismu možnost konat práci – mechanickou, chemickou)

Oba uvedené bloky (informační a řídicí subsystém a blok látkové výměny) se skládají z periferních vstupních a výstupních jednotek a z centrální (případně distribuční) jednotky. Subsystém

výstupních výkonných jednotek jsou svaly (vnější i vnitřní efekt), žlázy, ale i dílčí tkáně – jejich činnost může být energetická, tak informační. Relativně je definováno řízení výkonných jednotek prostřednictvím nervové soustavy, v případě endokrinní soustavy je situace komplikovanější, vzhledem k vzájemnému propojení obou částí fyziologického řízení subsystému. Lidský organismus je tedy složen z orgánových soustav- subsystémů, které se řídí biologickými principy. Biologický princip se dá vysvětlit jako způsob realizace určité funkce typické právě pro jednu z daných orgánových soustav a poté i celého organismu.

V biosystémech, stejně jako ve všech otevřených systémech dochází k výměnám informací, které jsou jedním ze základních podmínek přežití. Přenos těchto informací probíhá jak uvnitř jednotlivých organismů, tak i mezi jednotlivými organismy navzájem. Informace přenášené v rámci jednoho živého organismu jsou buď chemické, nebo elektrické povahy. Přenos informace prostřednictvím elektrických signálů se u živých organismů děje prostřednictvím nervové soustavy. Základní funkční jednotkou nervové soustavy je neuron, jehož specifickou funkcí je tvorba a přenos elektrických signálů, díky nimž se děje nervová regulace. Základním chemickým přenašečem je DNA, obsažená v chromozomech buněčného jádra. Je nositelkou informací o samé podstatě života. Její mimořádná důležitost pro rozmnožování a růst organismu je zcela zřejmá. Neméně důležitá je pro organismy také hormonální regulace, pomocí které jsou prostřednictvím zvláštních chemických látek (hormonů) regulovány životní procesy organismu.

Hormony jsou látky vylučované do vnitřního prostředí organismu nejčastěji žlázami s vnitřní sekrecí, nebo zvláštními nervovými buňkami (neurosekretické buňky). Ovlivňují činnost různých orgánů a mají morfogenetické účinky. Tím že jsou většinou přenášeny oběhovou soustavou, mohou působit na poměrně velké vzdálenosti. Hormonální soustava má většinou vazbu na nervovou soustavu. Na jednu stranu mohou hormony vylučovat i neurosekretické buňky, na stranu druhou je sekrece některých hormonů řízena nervově. Některé hormony jsou produkovány i tkáněmi, které primárně slouží k jiným účelům. Takovým hormonům říkáme tkáňové.

Důležitou vnitřně sekretickou žlázou je slinivka břišní, resp. Lagerhansovy ostrůvky, které vylučují hormony inzulin a glukagon, které regulují hladinu glukózy v krvi. [1],[2]

2 Endokrinní systém a slinivka břišní

2.1 Endokrinní systém

Endokrinní systém neboli soustava žláz s vnitřní sekrecí (endokrinní = vnitřní, sekrece vylučování) je kontrolní systém vnitřních žláz, které vylučují hormony, ty poté cirkulují v těle a v krevním oběhu, kde ovlivňují funkci vzdálených orgánů.

Hormony jsou chemické látky produkované žlázami s vnitřní sekrecí, případně jsou produkovány buňkami difúzního endokrinního systému. Většina hormonů je tvořena ve formě neúčinných látek (prohormony), které jsou dalšími složitými pochody přeměňovány na účinné látky. Produkce některých hormonů je řízena jednoduchou zpětnou. Nedostatek nebo nadbytek hormonů se projeví vážnými poruchami vedoucími často ke smrti organismu. Stejně poruchy jako nedostatek hormonů může být podmíněno i nedostatkem receptorů pro příslušný hormon.

Žlázy s vnitřní sekrecí se společně s nervovým systémem podílejí na regulaci organismu. Celkově se označují jako humorální systém. Systém funkce a regulace hormonálního systému je tvořen buňkami, které syntetizují chemické sloučeniny a vylučují je:

- do krve – endokrinní sekrece
- do svého okolí – parakrinní sekrece
- působí na sebe sama – autokrinní sekrece

Základní charakteristika hormonů:

- cílený efekt – působí na cílové tkáně
- specifčnost účinku – nemožnost napodobení účinku jinými látkami
- vysoká účinnost – k vyvolání stačí nepatrná kvanta hormonů, řádově 10^{-8} - 10^{-12} mol/l

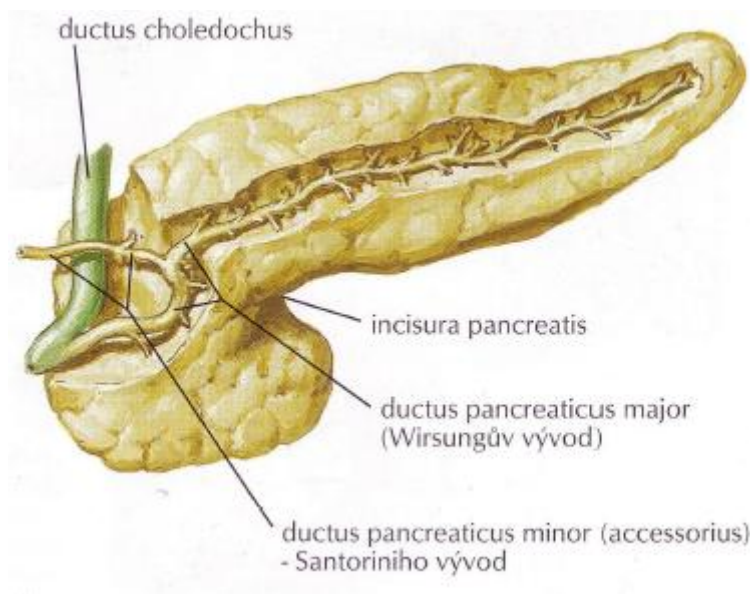
Významnou měrou se hormony podílejí na regulaci stálého vnitřního prostředí organismu (homeostaze). Většina regulací probíhá na principu zpětné vazby. Výjimku tvoří děje cyklické (denní a měsíční rytmy) a děje reflexní (stres).

Nemoci endokrinního systému jsou běžné, např. diabetes mellitus (cukrovka), nemoci štítné žlázy atd. Oblast medicíny zabývající se poruchami endokrinních žláz je endokrinologie, část interní medicíny. [3]

2.2 Slinivka břišní

Slinivka břišní (z lat. *Pancreas*) je šedě růžová laločnatá žláza připomínající velkou slinnou žlázu a řadíme ji mezi orgány trávicí soustavy. Velikost lidského pankreatu je 12-16cm a váhou 60-90g. Funkčně tato žláza splňuje kritéria žlázy s vnější i vnitřní sekrecí. Většina objemu tkáně pankreatu je určena k výrobě pankreatické šťávy (=enzymy štěpící cukry, tuky, bílkoviny), jež je následně odváděna do dvanáctníku. Pouze 1,5% objemu pankreatu tvoří buňky, které produkují neméně důležité hormony jako inzulin a glukagon, jež jsou produkovány do krve. Těmito buňkami jsou Langerhansovy ostrůvky, které jsou jen mikroskopicky zřetelné.

Na pankreatu rozeznáváme hlavu – caput pancreatis, tělo – corpus pancreatis a ocas – coda pancreatis. Pankreas má dva vývody: ductus pancreaticus major (Wirsungův vývod) a ductus pancreaticus minor (Santoriniho vývod). [4], [6]



Obr.2 *Slinivka břišní – Pankreas (ductus choledochus – vývod žlučníku, incisura pancreatis - zářez na spodině pankreatu mezi hlavou a tělem, prochází jím cévy)[6]*

2.2.1 Langerhansovy ostrůvky

Langerhansovy ostrůvky jsou endokrinní žláza, která je roztroušena uvnitř pankreatu. Jsou tvořeny čtyřmi typy buněk. Buňky (A) alfa produkují glukagon, buňky (B) beta inzulin, buňky (D) delta somatostatin a buňky F produkují pankreatický polypeptid (PP), jehož funkce není známa.

Inzulín vzniká v B-buňkách jako pre-pro inzulin, který se díky enzymům štěpí na pro-inzulin, který se z části objevuje v krvi. Pro-inzulin se dále štěpí na inzulin a C-peptid. C-peptid je lepším indikátorem sekrece inzulinu než inzulin sám, protože není vychytáván tkáněmi, zejména játry, tak rychle jako inzulin.

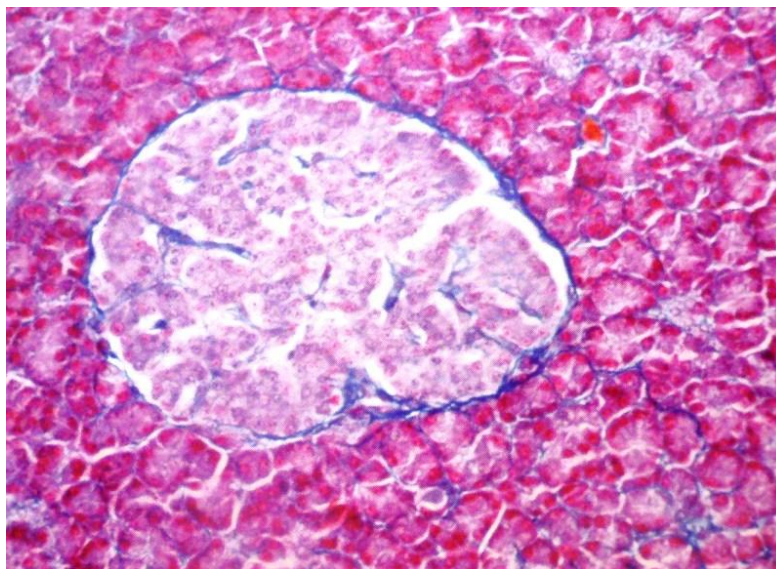
Glukagon vzniká v A-buňkách z prekurzoru. Prekurzor je výchozí látka, z níž vzniká chemickou přeměnou výsledný produkt je glukagon. A-buňky jsou 5krát větší než vlastní glukagon a dává kromě glukagonu vznik dalším peptidům, z nichž některé silně stimulují sekreci inzulinu. Glukagon patří mezi peptidy.

Somatostatin vzniká v D-buňkách z pre-prosomatostatinu, ze kterého vzniká pro-somatostatin a pak vlastní somatostatin, jedná se o cyklický peptid.

Hlavním podnětem pro sekreci inzulinu je hladina krevního cukru, tzv. glykémie. Ke stimulaci sekrece inzulinu dochází při glykémii nad 5,5 mmol/l.

Proniknutí glukózy do B- buněk (zprostředkované bílkovinným glukózovým transportem), vede k sérii reakcí, které končí otevřením vápníkových kanálů a vstupem Ca^{2+} iontů do buňky. To je konečným podnětem pro syntézu inzulínu.

Denně se tvoří asi 50 jednotek inzulínu, normální hladina je 70 pmol/l v krvi, po jídle až 700 pmol/l. Za jednotku inzulínu se považuje množství, které u králíka o hmotnosti 2kg hladovějícího před pokusem 24hodin, sníží glykémii ze 7 mmol/l na 2,5mmol/l. Mezinárodní standart inzulínu obsahuje 24 jednotek v 1 mg. [5]



Obr.3 Langerhansův ostrůvek – optická mikroskopie [7]

Na sekreci inzulínu působí řada dalších faktorů:

- Přímé stimulanty (mimo glukózy): manóza, lencin, podráždění n.vagu
- Zesilovače působení glukózy: beta-adrenergení stimulace - střevní hormony (gastrin, sekretin), arginin
- Inhibitory: alfa-adrenergení stimulace – katecholaminy (při hypoglykémii – nízká hladina glukózy v krvi), somatostatin (parakrinně – působí na okolí) [5]

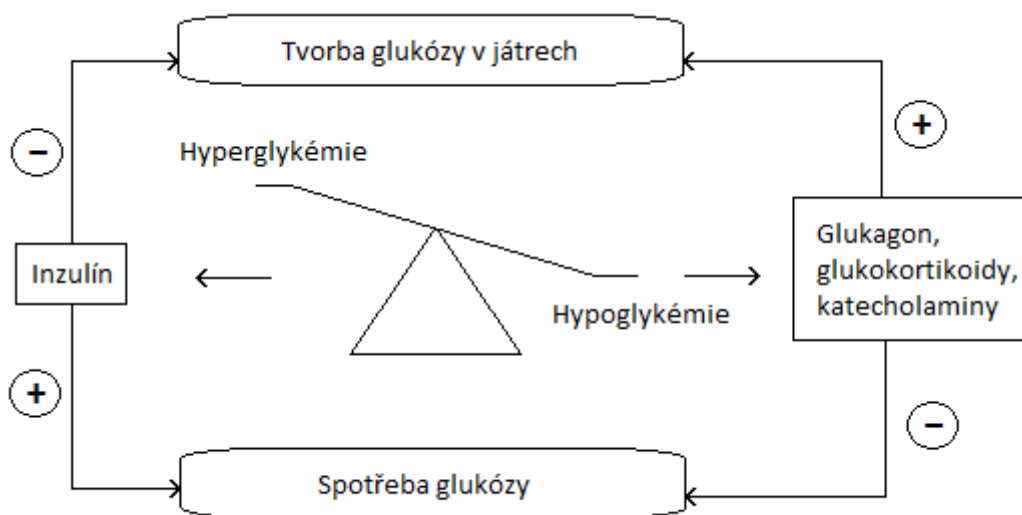
2.2.2 Účinky inzulínu

Inzulín snižuje glykémii (obsah glukózy v krvi) tím, že usnadňuje vstup glukózy do buněk. Zvyšuje počet glukózových transportů, což je podstatou první (rychlé, nastávající v sekundách) fáze účinku inzulínu. Kromě glukózy se zvyšuje i vstup aminokyselin a draslíku do buněk. V druhé fázi (střední – nastávající v minutách) inzulín stimuluje proteosyntézu a rozpad proteinů (je anabolickým hormonem) a zesiluje tvorbu glykogenu v játrech (aktivuje enzym glykogen). Tak zvyšuje ukládání

glukózy do zásob v podobě jaterního glykogenu. V poslední fázi (pozdní fáze, nastávající v hodinách) inzulín stimuluje tvorbu tuku (aktivuje lipogenetické enzymy).

Hlavním místem působení jsou játra, která jednak dostávají největší množství inzulínu a jednak jsou na inzulín citlivější. Dalšími místy působení inzulínu jsou svalové a tukové tkáně.

Mechanismus působení inzulínu spočívá ve vazbě na specifické receptory v membránách cílových tkání (játra, svaly, tuková tkáň). Inzulínové receptory jsou glykoproteiny složené ze dvou částí: extracelulární část váže inzulín a intracelulární část (cytoplazmatická) se po vazbě na extracelulární část fosforyluje. Receptory se při nadbytku inzulínu spotřebovávají. Tomuto spotřebování receptorů se říká inhibiční regulace. [5]



Obr.4 Hormonální regulace glykémie[8] (+ zvyšující se hladina, - snižující se hladina)

Diabetes mellitus 1. typu (na inzulínu závislý – insulin dependent diabetes mellitus, IDDM) vzniká poškozením B-buněk autoimunitním procesem (působením protilátek), což vede k nedostatku inzulínu a hyperglykémii. U diabetu mellitu 2. typu (na inzulínu nezávislý – non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM), je v krvi inzulínu dostatek nebo dokonce nadbytek. Tento 2. typ se liší od DM 1. typu právě v dostupnosti receptorů a v hladině inzulínu.

2.3 Definice diabetu podle světové organizace zdraví (WHO – World health organization)

Citace z anglického překladu:

Cukrovka je chronické onemocnění, které vzniká, když slinivka břišní neprodukuje dostatek inzulínu, nebo když tělo nedokáže efektivně využívat produkci inzulínu. To vede ke zvýšené koncentraci glukózy v krvi (hyperglykémie).

Diabetes 1. typu (dříve známý jako závislý na inzulinu nebo dětský diabetes) je charakterizován nedostatečnou produkcí inzulinu.

Diabetes 2. typu (dříve nazýván jako nezávislý na inzulinu nebo dospělý diabetes) je způsoben neefektivním využíváním inzulinu v těle. Je často důsledkem nadměrné tělesné hmotnosti a nedostatkem tělesné aktivity.

Gestační (těhotenský) diabetes je zvýšená hladina cukru, která je prvně rozpoznána během těhotenství. [19]

2.3.1 Historie diabetu mellitus

Název této nemoci pochází z řečtiny a latiny a doslova znamená diabetes – „procházet“ a mellitus – „medově sladký“. Již ve starověkém Egyptě se mluvilo o nemoci s nadměrným množstvím sladké moči. Ebersův papyrus z doby 1500př. n. l. obsahoval první návrhy léčení této nemoci. Novodobou historii diabetes mellitus zahájil student medicíny Paul Langerhans v r. 1869, když popsal buněčné ostrůvky ve tkáni slinivky břišní, aniž by měl tušení o jejich významu. V r. 1880 vyvolali Oskar Minkowski a Josef von Mehring odejmutím slinivky břišní pokusnému psu nadměrné močení a v moči našli cukr. Průkaz o poruše vnitřní sekrece slinivky břišní jako příčině cukrovky následoval zanedlouho.

Pokus o izolaci účinné látky se podařil v r. 1902 rumunskému lékaři Paulescovi, o rok později Bantingovi a Bestovi. Nazvali ji inzulin. Poprvé byl inzulin podán v roce 1921 čtrnáctiletému chlapci Leonardu Thompsonovi v Torontu a zachránili mu život. První inzulin v Československu byl aplikován již v r. 1923 na I. interní klinice Všeobecné nemocnice na Karlově náměstí v Praze za účasti Josefa Syllaby, Josefa Charváta a Josefa Švejcara.

Významnou postavou v historii inzulinové léčby byl v tomto ohledu profesor Elliot Proctor Joslin (1869-1962), který propracoval aplikační techniku podkožních injekcí inzulinu.

Kolem 30. let se objevila perorální antidiabetika, později dlouhodobě působící inzulíny a v posledních 15 letech humánní inzulin, obdoba inzulinu lidského.

První inzulinovou pumpu použil v roce 1960 kalifornský lékař Arnold Kadish, pacient ji nosil na zádech a měla velikost batohu. Kolem roku 1970 se zkoušelo kontinuální subkutánní podávání inzulinu pomocí jednoduchých inzulinových aplikátorů (např. „Mill-Hill infuser“) s cílem dosáhnout co nejfrekventovanějšího podání minidávek inzulinu. U nás zaznamenal úspěchy doc. Rudolf Chlup s „programovou léčbou diabetu“ a dávkovačem inzulinu MADI. První skutečně komerčně využívanou inzulinovou pumpou byl v roce 1978 model AutoSyringe, známý pod názvem „Big Blue Brick“ („velká modrá cihla“). Od té doby se velikost inzulinových pump dramaticky zmenšila, používání se stalo jednodušší a bezpečnější.

Pro diabetiky byly vyvinuty velmi jemné jehly na stříkačkách na jedno použití, inzulinové dávkovače (inzulinová pera) a inzulinové pumpy. Malé glukometry umožnily snadné stanovení vlastní glykémie a přesnější dávkování inzulinu. [9]

3 Technické prostředky měření a regulace hladiny krevního cukru

Při léčbě diabetu se přešlo od vyvažování injekcí k jednorázovým inzulinovým stříkačkám (tzv. „inzulinky“) a v současné době je toto nahrazeno inzulinovými pery a inzulinovou pumpou. Pro potřebu měření hladiny krevního cukru byly vynalezeny glukometry a přiřadil se k nim také glykemický senzor pro kontinuální monitoring glykémie.

3.1 Glukometr

Glukometr je dnes již zcela nezbytnou součástí léčby inzulinem. Zpočátku byl pacient odkázán pouze na určení glukózy v moči (glykosurie) nejprve pomocí laboratorních činidel (např. Benediktovo činidlo), v posledních desetiletích pomocí továrně vyrobeného proužku, od 90. let se začaly rutinně používat glukometry, přístroje schopné stanovit aktuální koncentraci cukru v (kapilární) krvi.

3.2 Senzor pro kontinuální snímání glykémie

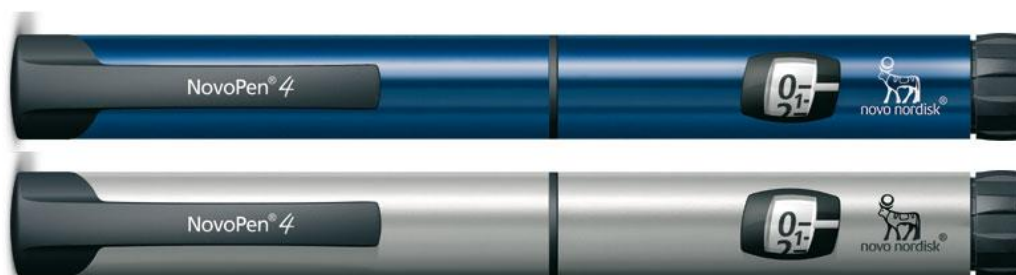
Kontinuální monitorování hladin glukózy může poskytnout lepší přehled o glykémii během celého dne. Kontinuální monitorace hladin glukózy vyplní mezery vzniklé měřením pomocí glukometru a může odhalit skryté problémy, jakými jsou např. časté hypoglykémie (nízké hladiny cukru v krvi).



Obr.5 Vysílač MiniLink REAL-Time s připojeným glukózovým senzorem

3.3 Inzulínová pera

Inzulínové pero je pomůcka pro subkutánní (= podkožní) aplikaci inzulínu. Do inzulínových per se vkládají cartridge, což jsou skleněné nádobky s inzulínem o objemu 3 ml. Inzulín má povětšinou koncentraci 100 IU/ml (100 inzulínových jednotek na 1 ml). Jedna jednotka inzulínu odpovídá 0,01 ml. Inzulínová pera na českém trhu: NovoPen, Humapen, Opticlick. Inzulínová pera Humapen Memoir mají digitální displej, pamatují posledních 16 dávek inzulínu. Jsou napájena baterií, která by měla mít životnost 36 měsíců, výměnu baterie hlásí pero 3 týdny před vybitím baterie. Rozmezí dávky je od 1 do 30 jednotek, u Humapen Luxora HD je možno dávkovat po půl jednotce. U inzulínových per NovoPen Junior jsou dávky v rozmezí 1-35 a lze také dávkovat po půl jednotce, zatímco u inzulínových per NovoPen 4 jsou dávky ve stejném rozmezí, pouze se nedá dávkovat po půl jednotce. Inzulínová pera Opticlick má digitální displej, rozmezí dávek je 1 až 80 jednotek, s dávkováním po 1 jednotce.



Obr.6 *NovoPen 4*



Obr.7 *Humapen Memoir*

3.4 Inzulínová pumpa

Zatím nejfyziologičtější způsobem inzulínové léčby je léčba inzulínovou pumpou. Je to speciální přístroj, který v pravidelných intervalech dle předprogramovaného schématu uvolňuje malé množství inzulínu (tzv. bazální dávka), před jídly si pacient inzulín pomocí pumpy aplikuje dle aktuální situace sám (tzv. bolusy).



A

B

Obr.8 Inzulínová pumpa Paradigm 522 firmy Medtronic (A) a inzulínová pumpa Accu-Chek Spirit firmy Medatron (B)

3.4.1 Srovnání inzulínového pera a inzulínové pumpy

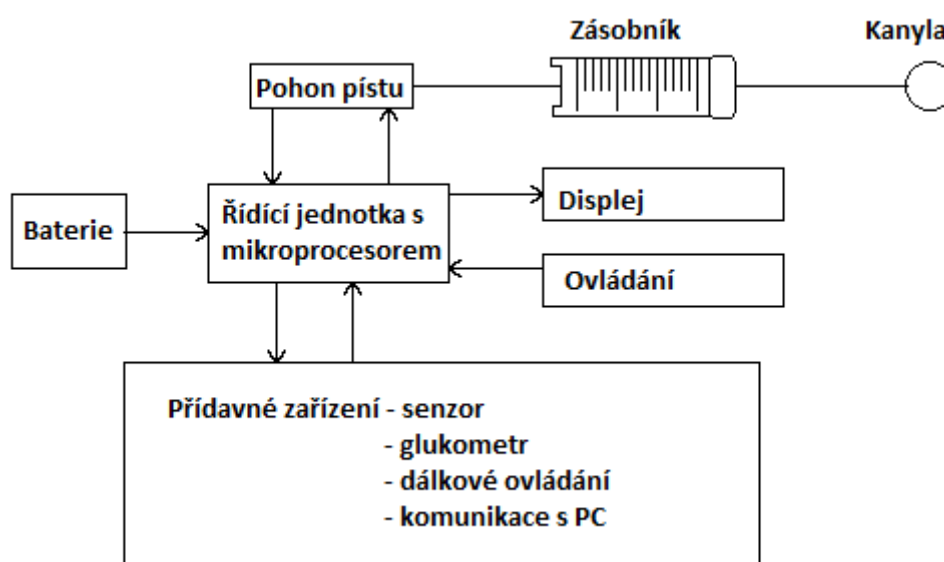
Oproti inzulínovým stříkačkám (tzv. "inzulínkám") se inzulínová pera nemusí před každou aplikací inzulínu plnit inzulínem, protože inzulín je v peru uložen stejně jako inkoust v plnicím peru. Oproti inzulínové pumpě, kterou diabetik musí mít neustále u sebe, inzulínová pera umožňují větší volnost (koupání,...).

Mezi nevýhody per oproti inzulínovým pumpám se řadí povinnost aplikovat si pravidelně inzulín i za nepříznivých podmínek (během práce, v autobusu, v restauraci, atd.)

4 Funkce inzulínové pumpy a senzoru

4.1 Inzulínová pumpa

Léčba inzulínovou pumpou (léčba kontinuální subkutánní infuzí inzulínu – CSII – continuous subcutaneous insulin infusion) je nejvíce podobá výdeji inzulínu lidskou slinivkou. Inzulínová pumpa se řadí k zdravotnímu technickému zařízení tvaru malé krabičky s mikropočítačem a zásobníkem inzulínu. Podle přednastavené bazální dávky dodává neustále malé množství inzulínu v určitých časových intervalech pokrývající celodenní běžnou spotřebu inzulínu pacienta.



Obr.9 Funkční schéma inzulínové pumpy

4.1.1 Bazální dávka

Bazální dávka inzulínu slouží k udržení cílových hodnot glykémie v rozmezí 5 – 7mmol/l, v době kdy pacient nepřijímá potravu. Inzulínová pumpa Paradigm 722 umožňuje nastavit až tři bazální profily – standardní, profil A, profil B. Programováním různých profilů se dá přizpůsobit proměnlivým potřebám inzulínu v průběhu různých dnů (například: práce na směnný provoz – noční, denní; pracovní dny a víkendy). Každý profil může mít až 48 bazálních dávek.

Bazální dávky se zadávají do pumpy, začíná se od půlnoci (00:00) a pokračuje se zvoleným časovým úsekem, nejmenší časový úsek je půlhodina a nejmenší možná dávka je 0,05 jednotky.

[10]

Příklad bazální dávky během dne:

1)	00:00	0,80 J/H*
2)	03:00	1,10 J/H
3)	05:00	1,30 J/H
4)	07:00	0,90 J/H
5)	10:00	0,80 J/H
6)	12:00	0,90 J/H
7)	17:00	1,00 J/H
8)	21:00	0,90 J/H

*Pumpa vydá od půlnoci do třetí hodiny ranní během každé hodiny 0,8 J (jednotek).

4.1.1.1 Maximální bazální dávka

Maximální bazální dávka je bezpečnostní limit pro nastavení množství bazálního inzulínu, který může být podán v průběhu jedné hodiny. Limit je nastavitelný v těchto hodnotách od 0,00 J/H až 35,00 J/H, s přírůstkem 0,05J. Pro nastavení bazálních dávek nelze nastavit maximální bazální dávku nižší než je některá z naprogramovaných bazálních dávek nebo naprogramovat bazální dávku větší než je maximální bazální dávka. Pumpa je od výrobce dodávána s nastavenou maximální bazální dávkou 2,00 J/H.

Pro příklad, který je uveden výše, platí možnost nastavení maximální bazální dávky od 1,30 J/H do 35 J/H, optimálně stačí nastavit 2,00 J/H. [10]

4.1.1.2 Dočasná bazální dávka

Dočasná bazální dávka slouží jako procentuální snížení či zvýšení již naprogramované bazální dávky na určitou dobu. Dočasnou bazální dávku lze naprogramovat od 0% do 200% v čase 00:30 hodiny až 24:00 hodin. Uživatel může zvyšovat či snižovat dočasnou bazální dávku i v jednotkách inzulínu za hodinu v kroku 0,05J.

Příklad:

Při sportu glykémie klesá, což znamená snížit bazální dávku asi na 80% původní hodnoty. Sport se bude vykonávat od 14:00 do 16:00, takže si pacient naprogramuje, že na čas 2,5hodiny, mu bude pumpa dávkovat 80% bazální dávky. Nastavení dočasného bazálu lze použít i při déle trvající hypoglykémii. Naopak zvýšení bazální dávky se doporučuje při nemoci či menstruaci a při hyperglykémii.

Zvýšení či snížení bazální dávky za pomoci dočasné bazální dávky si určuje pacient sám po předešlých zkušenostech či doporučení lékaře. [10]

4.1.2 Bolusová dávka

Bolusová dávka je dávka inzulínu sloužící k pokrytí sacharidů v potravě. Pumpa Paradigm 722 zajišťuje tři typy bolusů: normální, Square Wave® (rozložený) a Dual Wave® (kombinovaný).

[10]

4.1.2.1 Druhy bolusových dávek

Normální bolus lze použít ke kompenzaci příjmu sacharidů v jídle nebo ke korekci glykémie (korekční bolus), je-li glykémie vyšší než požadovaná. Krok bolusu 0,1 J odpovídá přibližně 1μl, což je 1mm³. Intenzita podání bolusu je 0,05J za 2s, což je přibližně 1,5J za minutu. Možnost nastavení bolusu od 0,1 – 25J.

Rozložený bolus je dávka inzulínu podaná ke kompenzaci příjmu sacharidů, ale není vydána okamžitě, je rozložena po časový úsek. Časový úsek může být velký 00:30 až 8:00 hodin. Rozložený bolus se používá například při jídle, které je bohaté na pomalé sacharidy (škrob – pizza).

Kombinovaný bolus se skládá z normálního a rozloženého bolusu, část dávky inzulínu je vydána okamžitě a zbylá část je dávkována ve zvoleném časovém úseku. Dávka se dělí procentuálně (například 30% normální bolus a 70% rozložený bolus po dobu jedné hodiny).

Plnicí bolus se používá k plnění kanyly po výměně zásobníku, či jejím přepíchnutí. Ruční plnicí bolus slouží k naplnění kanyly inzulínem a to po stisknutí tlačítka ACT při pokynu na obrazovce. Pro kanylu délky 60cm je to asi 6J inzulínu a pro kanylu délky 110cm je to 11J. Pevný plnicí bolus se dá nastavit v mezích 0,10J – 25,00J. Pevný plnicí bolus zajišťuje doplnění kanyly po vyjmutí zavádějící jehly při přepichu kanyly.

[10]

4.1.2.2 Funkce bolus Wizard

Jedná se o funkci, která vypočítává předpokládanou bolusovou dávku za účelem kompenzace jídla anebo za účelem korigování vysoké hladiny krevního cukru (hyperglykémie).

Pro využití této funkce musí pacient znát svůj sacharidový poměr. Sacharidový poměr udává počet sacharidů na jednotku inzulínu. V pumpě se naprogramuje, zda pacient chce využívat počtu sacharidů či výměnných jednotek (1VJ = 10/12g sacharidů), zadá se sacharidový poměr, jednotka naměřené glykémie (mmol/l nebo mg/dl), glykémie se zadává ručně nebo se přijímá z glukometru, požadovaná cílová glykémie po jídle (po 3-4 hodinách by se měla přibližovat glykémii naměřené před jídlem), citlivost na inzulín, čas aktivního inzulínu (u rychle působících inzulínu – Humalog, Novorapid je tento čas 4 hodiny).

Počítá - li pacient se sacharidy, udává poměr sacharidů vůči jednotce inzulínu v rozmezí 3 - 150g, používá-li výměnné jednotky je tento rozsah 0,1 – 5,0 VJ. Jelikož se sacharidový poměr může během dne měnit, dá se nastavit až 8 různých sacharidových poměrů vůči časovému úseku.

[10]

Výpočet sacharidového poměru CIR – carbohydrate to insulin ratio:

$$CIR[g/IU] = \frac{\text{počet sacharidů za den}}{\text{hodnota bolusových dávek za den}}$$

Příklad:

Pacient má za den 210g sacharidů a v bolusech k jídlu aplikuje 30 IU.

$$CIR[g/IU] = \frac{210}{30} = 7g/IU$$

- 7g sacharidů je pokryto 1 IU inzulínu

[8]

Rozmezí sacharidů, které je možno zadat pro výpočet správné dávky inzulínu, je 0 – 300g, s tím že nula sacharidů se používá při potřebě korekčního bolusu (při hyperglykémii). U použití výměnných jednotek je tento rozsah 0 – 30 VJ (1VJ = 10/12g sacharidů).

Citlivost na inzulín je číslo, které určuje, o kolik poklesne glykémie při aplikaci 1J inzulínu. Využívá se k výpočtu korekčního bolusu. Možnost nastavení 0,5 – 22,2 mmol/l nebo 10 – 400 mg/dl. Citlivost na inzulín se může v průběhu dne měnit, je možno nastavit až 8 různých citlivostí.

[10]

Výpočet citlivosti k inzulínu pravidlem „1500“ (resp. „83“ (1500:18=83,33))

$$ISF [mg\%] = \frac{1500 \div 18}{\text{celková dávka inzulínu}}$$

ISF – aktuální citlivost inzulínu (insulin sensitivity function)

[8]

Cílový rozsah glykémie pomáhá určit správnou korekci bolusu, při vyšší glykémii než je cílový rozsah vypočítá zvýšení bolusu, naopak pokud je glykémie nižší než je cílový rozsah, bolusová dávka je snížena – záporná korekce. Rozsah se pohybuje od 3,3 – 13,9mmol/l nebo 60 – 250mg/dl, možnost naprogramování až 8 různých cílových glykemií.

Čas aktivního inzulínu je čas odpovídající fyziologické rychlosti absorpce inzulínu. Aktivní inzulín je inzulín z bolusové dávky, který byl přiveden do těla, ale ještě nebyl využit. Bolus Wizard tak snižuje riziko hypoglykemií podáním přílišného množství inzulínu po předchozích dávkách. Čas aktivního inzulínu lze upravit v krocích po jedné hodině a to od dvou do osmi hodin.

[10]

Výpočet Wizard bolusu:

$$B [IU] = \frac{sacharidy [g]}{CIR[g/IU]} + \frac{aktuální glykémie - cílová glykémie[mmol/l]}{ISF[mmol/l/UI]} - aktivní inzulín$$

B – bolus

IU – insulin unit

ISF – aktuální citlivost inzulinu

CIR – sacharidový poměr (carbohydrate to insulin ratio)

[10]

4.1.3 Technická specifikace inzulínové pumpy

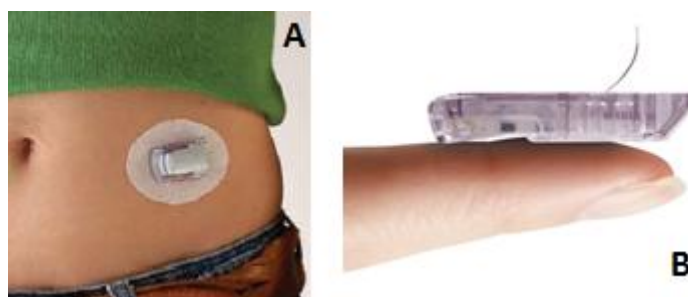
Příklad technické specifikace inzulínové pumpy Paradigm 722 (Příloha I).

4.1.4 Porovnání inzulínových pump dostupných v České republice

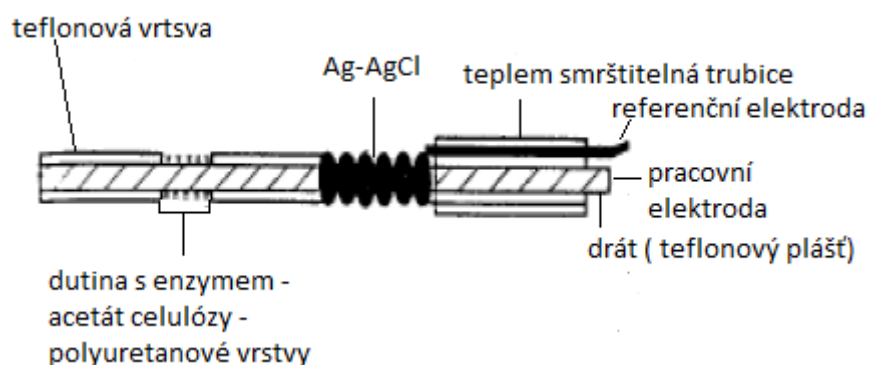
Porovnání inzulínových pump: Animas IR 1200, Paradigm 522/722 (liší se pouze velikostí), Accu Chek Spirit, Dana (Příloha II)

4.2 Funkce senzoru

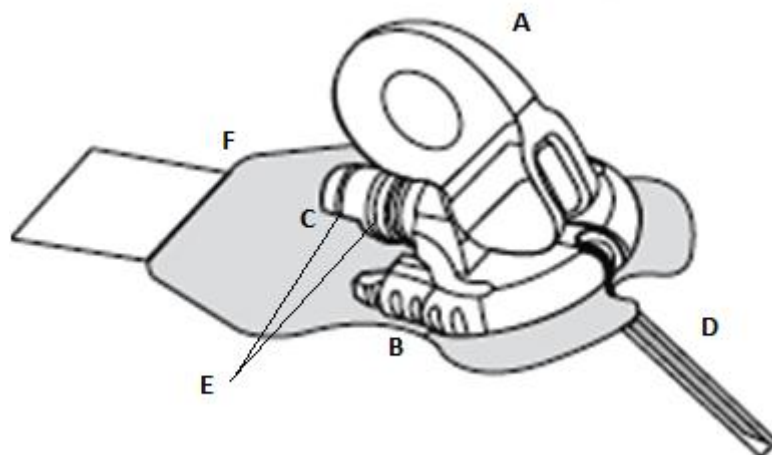
Senzor slouží k nepřetržitému měření koncentrace glukózy v podkožní tkáni. Chemická reakce je přenášena jako elektronický signál, jehož síla odpovídá koncentraci přítomné glukózy.



Obr.10 A-zavedený senzor s připojeným vysílačem, B- Senzor DexCom SEVEN PLUS [14]



Obr.1 Znáznornění jehlové podkožní elektrody pro kontinuální monitorování glukózy v krvi.[10]

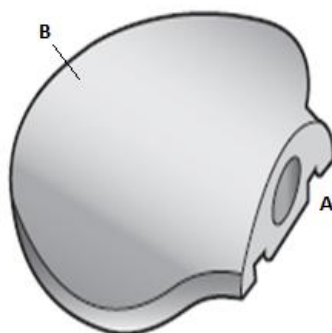


Obr.2 Senzor MiniMed Medtronic – A-držátko zaváděcí jehly, B - tělo senzoru, C- místo připojení vysílače, D-zaváděcí jehla uvnitř kanyly, E - těsnící kroužky (o-kroužky), F- lepicí část senzoru [12]

4.2.1 Komunikace s pumpou

Senzor komunikuje s pumpou pomocí vysílače (transmitter – MiniLink-REAL-Time). Komunikace probíhá pomocí radiofrekvenčního signálu. Vysílač by měl komunikovat s pumpou do vzdálenosti dvou metrů pro přenos dat. Parametry vysílače MiniLink Příloha III.

Vysílač obsahuje nevyměnitelnou dobíjecí baterii, kterou lze podle potřeby opětovně nabít pomocí nabíječky. Nabíječka má zelenou kontrolku, která indikuje stav nabíjení a červenou kontrolku, která upozorňuje na jakékoli problémy během napájení. Nabíječka potřebuje k provozu baterii typu AAA. [12]



Obr.3 Vysílač – Transmitter MiniLink – A-místo zapojení senzoru, B-místo blikání zelené kontrolky[12]



Obr.4 Transmitter k senzoru SEVEN PLUS[14]

4.2.1.1 Nabíjení vysílače

První nabití vysílače může trvat až 8 hodin. Plně nabitá baterie vysílače může fungovat bez dobíjení déle než 14dní, ale doporučuje se dobíjet po každém použití senzoru. [12]



Obr.5 Nabíječka MiniLink [13]

4.2.1.2 Zkoušení vysílače

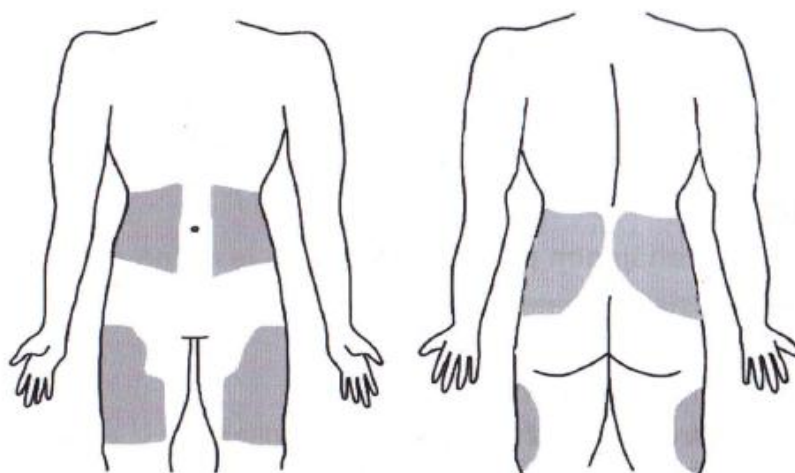
Ke zkoušení vysílače a k ověření jeho správné funkce se používá modrá zkoušečka. Zkoušečka se zasouvá do otvoru pro připojení senzoru. Po správném připojení začne do 20 sekund blikat zelená kontrolka po dobu 10 sekund. Odpojení zkoušečky proběhne pouhým vytažením a tím oddělením vysílače a zkoušečky. [12]

4.2.2 Programování senzoru

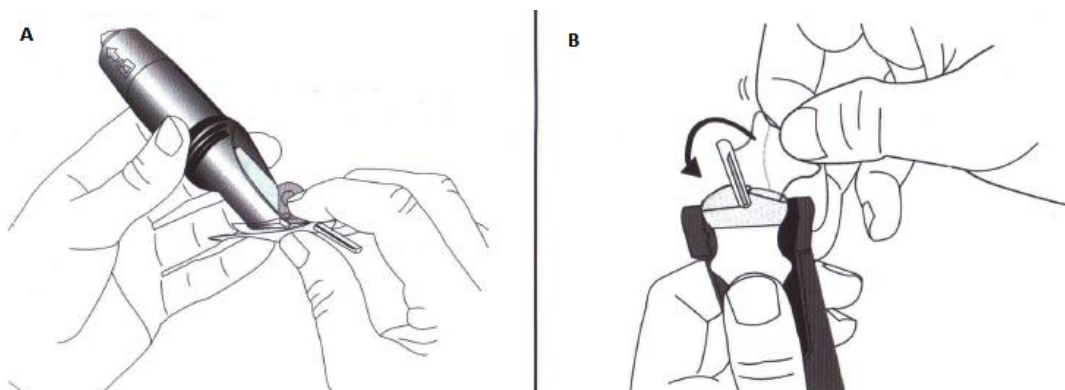
Aby senzor mohl komunikovat s pumpou je potřeba zadat do pumpy ID vysílače (výrobní číslo), začíná číslicí 2 a je uvedeno na ploché straně vysílače. Funkce senzoru se nastavuje v menu inzulinové pumpy. Nastavují se tyto alarmy: alarm při vysoké glykémii (volí se hodnota vysoké glykémie), odložení vysoké glykémie, alarm při nízké glykémii (volí se hodnota nízké glykémie), odložení nízké glykémie, odložení alarmu. [12]

4.2.3 Zavedení senzoru

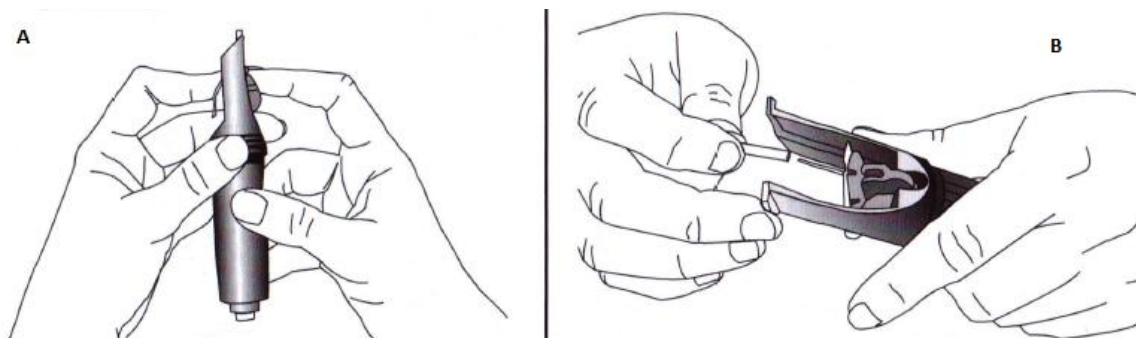
Senzor se zavádí do podkoží pomocí zavaděče označovaného jako Sen-serter. Zavádí se do tukové vrstvy pod kůží. Senzor vytváří signál úměrný koncentraci glukózy v intersticiální tekutině v místě zavedení. Tento signál je odeslán do vysílače a potom z vysílače do pumpy. Pumpa signál zobrazí hodnoty naměřené senzorem na displeji. [12]



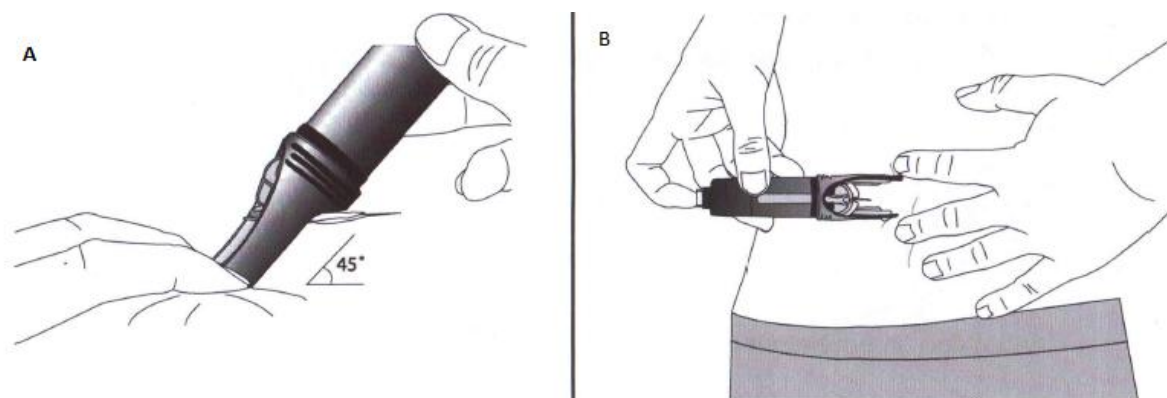
Obr.6 Místa možnosti zavedení senzoru[12]



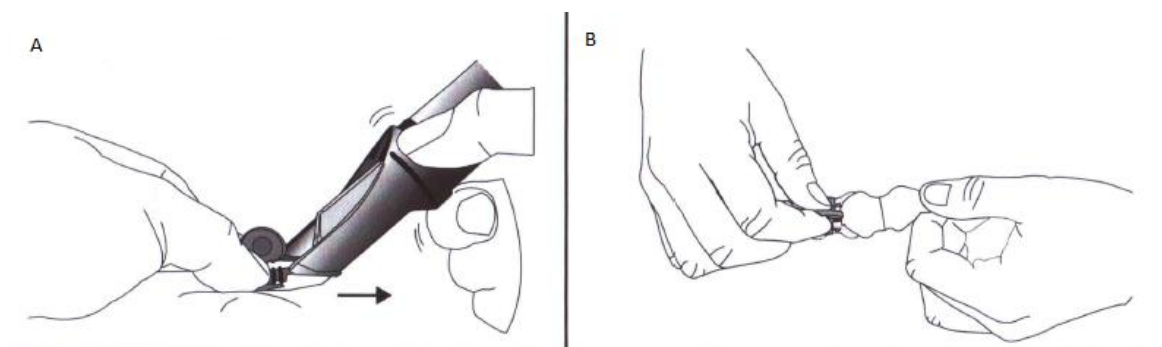
Obr.7 A-Vložení senzoru do zavaděče, B-Sejmutí části vrstvy pro nalepení na kůži[12]



Obr.8 A-Stlačení nosiče, dokud nezaklapne na své místo, B-Otočení zámku na zavaděči a odstranění chrániče ze zavaděcí jehly[12]



Obr.9 A- přiložení zavaděče k pokožce pod úhlem 45°, B-Odemknutí zavaděče, stisk bílého tlačítka - „vstřelení“ senzoru do podkoží[12]



Obr.10 A- Přidržení senzoru na místě a jemné vysunutí zavaděčem směrem od senzoru, B- odstranění bílého papíru z náplasti, náplast přitisknout na pokožku[12]

Po zavedení senzoru je potřeba počkat 5 minut, než se připojí vysílač. Senzor je potřeba přidržit vzadu, aby se zabránilo pohybu. Nyní se nasune vysílač na senzor, aby ohebná postranní raménka senzoru zapadla do zářezu na obou stranách vysílače. Během následujících 20 sekund začne vysílač zeleně blikat, po dobu 10 sekund na důkaz správného připojení. Pokud kontrolka nezačne blikat, je potřeba odpojit vysílač od senzoru, chvíli počkat a připojit znovu. Pokud kontrolka stále neblinká, je vhodné nabít vysílač. Pokud kontrolka bliká, zahájí pumpa komunikaci se senzorem a jeho inicializaci. Pumpa spustí časovač a za 2 hodiny oznámí zadání kalibrační hodnoty. [12]

4.2.4 Kalibrace

Dvě hodiny po správném zavedení senzoru, pumpa vyhlásí upozornění pro nutnost zadání hodnoty glykémie. Tento údaj bude první kalibrační hodnotou pro senzor. Senzor bude poté potřeba kalibrovat co 12 hodin, pumpa na kalibraci upozorní alarmem. Pro dosažení nejlepších výsledků kalibrace je vhodné zadávat glykémii i častěji až 3-4krát denně, ale naopak není vhodné kalibrovat senzor více než 6krát denně, mohlo by to snížit výkonnost senzoru. Pro získání glykémie pro kalibraci je vhodné používat bříška prstů, ne alternativní místa. Kalibrace se zadává jako hodnota naměřená glukometrem.

Hodnota kalibrační glykémie se zadává do pumpy. Úspěšná kalibrace proběhne tehdy, jestliže glykémie bude v rozsahu 2,2 až 22 mmol/l. Minimální přesnost akceptovaná FDA (Food and Drug Administration) pro glukometry je přibližně $\pm 20\%$ ve srovnání s měřením v laboratoři (ISO Standard 15197). Pokud bude hodnota naměřená glukometrem rozdílná o 20%, než se zobrazuje na obrazovce pumpy, kalibrace se neuskuteční. Je potřeba chvíli vyčkat a glykémii zadat znovu. Kalibraci není vhodné zadávat v době, kdy glykémie prudce stoupá (po jídle) nebo naopak klesá (hypoglykémie) [12]

4.2.5 Alarmy

Slabý signál – Pumpa nepřijímá údaje po dobu nastavenou prostřednictvím funkce Chyběj. údaje (název funkce zobrazené na inz.pimpě). K vyřešení problému by mělo postačit přisunutí pumpy blíže k vysílači.

Ztracený signál – Pumpa již více jak 40 minut nepřijala údaje z vysílače. Je potřeba zkontrolovat připojení vysílače a senzoru. Pokud alarm vznikl díky problému s připojením, je potřeba použít funkci Připojit starý senzor. Když problém vznikl v důsledku problému s vysíláním, je potřeba umístit pumpu blíže k vysílači a v menu použít funkci Najít ztracený senzor.

Starý senzor – Senzor dosáhl konce životnosti. Maximální životnost senzoru je 72 hodin. Toto se dá obejít, když se již připojený senzor zadá jako Nový senzor.

Chybná kalibrace – Je nutné počkat do ustálení glykémie a glykémii zadat znovu. Chyba vzniká při rozdílu glykémie větším než 20%.

Zadejte glykémii glukometrem – Nutnost zadání hodnoty glykémie.

Glykémie glukometru do – Do zobrazeného času je nutné zadat glykémii naměřenou glukometrem, aby bylo možné kalibrovat senzor a pokračovat v příjmu údajů

Glykémie glukometrem nyní – I hned změřit glykémii glukometrem a zadat naměřenou hodnotu ke kalibraci senzoru, aby nedošlo k přerušení měření.

Chyba senzoru – Alarm se zobrazí při příliš slabém nebo naopak silném signálu ze senzoru. Senzor není nutné měnit. Pokud alarm přetrvává je potřeba provést kontrolu s pomocí testovacího konektoru Test Plug.

Nízká glykémie – Hodnota glykémie je nižší nebo se rovná nastavené dolní hranici glykémie. Pokud pacient nereaguje na alarm, pumpa se automaticky na 2 hodiny vypne (inzulínová pumpa Paradigm Veo)

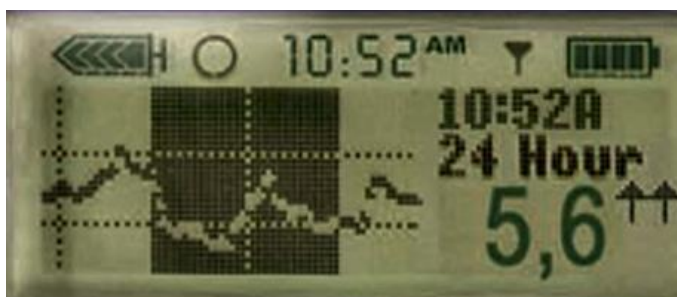
Vysoká glykémie – Hodnota glykémie je vyšší nebo se rovná nastavené horní hranici.

Znovu připojit starý senzor – Tato funkce se používá pouze v případě odpojení senzoru od vysílače a je nutné znovu připojit. [12]

4.2.6 Zobrazení trendových grafů

Po úspěšné první kalibraci se po 5 minutách začne zobrazovat počátek trendu glykemické křivky v reálném čase, křivka se aktualizuje co 5 minut. Zobrazení trendu glykemické křivky je možné ve dvou zobrazeních – 3 hodinový graf a 24 hodinový graf. Pacient může procházet hodnoty glykemií naměřené senzorem a případné alarmy.

Šipky v pravé části monitoru zobrazují, zda glykémie roste či klesá, pokud se zobrazují dvě šipky, glykémie prudce klesá nebo stoupá. Pokud pacient včas zareaguje, může předejít hypoglykémii či hyperglykémii. [12]



Obr.11 Displej zobrazující 24 hodinový graf

4.2.7 Porovnání senzorů

Na českém trhu jsou dostupné tři monitorovací systémy Dexcom SEVEN PLUS, Guardian od roku 2010 a REAL-Time continuous glucose monitoring systém a MiniMED Paradigm REAL – Time systém, které jsou na našem trhu již déle (Příloha IV)

5 Metodika měření glukometrem a senzorem

5.1 Glukometry

Glukometry jsou přístroje, které stanoví glykémii. Měření glykémie slouží k zpřesnění léčby diabetu, zejména u diabetiků, kteří jsou léčeni inzulínem. Naměřená glykémie může pomoci pacientovi v domácích podmínkách správně určit dávku inzulínu. Pacient si měří pomocí glukometru tzv. glykemické profily (hodnoty měřené během dne, nejčastěji před jídlem a hodinu a půl až dvě po jídle), které slouží pro lepší kompenzaci. Pro jejich používání platí pravidla stanovená Českou společností klinické biochemie.

Glukometr je lehké a malé konstrukce, napájen baterií, pracuje na principu vyhodnocování elektrochemické nebo fotometrické metody. Každý glukometr má elektronickou paměť, některé glukometry lze propojit s osobním počítačem pro stažení dat. Glukometr pracuje na principu převodu signálu elektrochemické reakce na digitální hodnotu, která se zobrazí na displeji přístroje.

[10],[15]

5.1.1 Měřená veličina

Měřenou veličinou je hladina glukózy neboli cukru v krvi. Glukózu je nutné sledovat v domácím prostředí u diabetiků na inzulínovém režimu aspoň 2x denně. A je doporučováno udělat jednou týdně malý glykemický profil a jednou měsíčně velký glykemický profil

Udává se ve dvou jednotkách mg/dl (miligram na decilitr) a v mmol/l (milimol na liter)

Vzájemné převody:

- vzorec pro výpočet mg/dl z mmol/l je: **$\text{mg/dl} = 18 \times \text{mmol/l}$**
- vzorec pro výpočet mmol/l z mg/dl je: **$\text{mmol/l} = \text{mg/dl} / 18$**

5.1.1.1 Malý glykemický profil

Jedná se o 4 hodnoty naměřené během dne. Hodnoty se měří před snídaní, obědem, večeří a spaním (teoreticky mezi 21-22 hodinou)

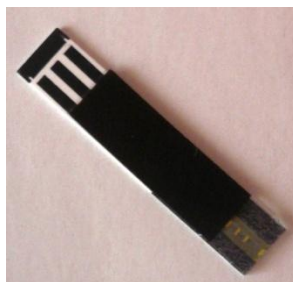
5.1.1.2 Velký glykemický profil

Velký glykemický profil se skládá z 8-9 hodnot. Pacient se měří nejen před snídaní, obědem, večeří, ale i 1,5-2 hodiny po jídle, aby bylo zřetelné, jak glukóza v krvi stoupá. Další měření proběhne kolem 22 hodiny a v 3 hodiny ráno, pacient dle svých potřeb může provést měření ještě o půlnoci.

5.1.2 Testovací proužek

Technologie glukometrů je založena na použití testovacích proužků. Tyto proužky se dají označit za biosenzory. Každý proužek obsahuje minimálně dvě miniaturní elektrody, indikační (pracovní) a referentní (srovnávací), může obsahovat i třetí elektrodu, která se označuje také jako pracovní. Povrch proužku je specifickým enzymem, patřící do skupiny oxidoreduktáz (oxidace glukózy na glukonát).

[21]



Obr.12 Testovací proužek (glukometr OneTouch Ultra, LIFESCAN)



Obr.13 A-svrchní vrstva, B místo zasunutí proužku do glukometr – elektrody, C – nasávací ploška, D – průhledná ochranná vrstva

5.1.3 Odběr krve ke stanovení glykémie

Odběr vzorku krve ke stanovení glykémie se provádí pomocí odběrových per (autolancet – Obr.15). Většina glukometrů je pacientovi dodávána v setu s odběrovým perem (autolancetou). V peru je potom vyměňována jehlička – lanceta, která se používá do otupení. Autolanceta má nastavitelnou hloubku vpichu, což snižuje bolestivost vpichu. Kromě odběrových per se používají i jednorázové odběrové lancety.

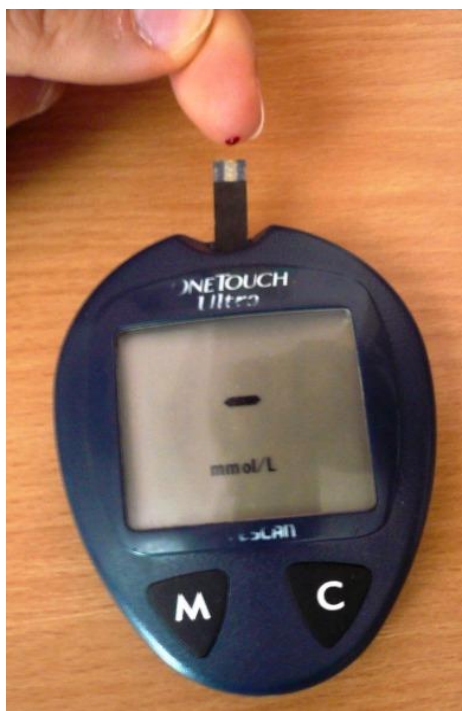
Existují i glukometry s možností stanovení glykémie z alternativního místa (jiné místo než bříško prstu), mezi tato místa patří např. předloktí. Některé z glukometrů stanovují glykémie i z jiných míst, a to z thenaru (vyvýšená svalová část na palcové straně dlaně), hypothernu (vyvýšená svalová část dlaně na malíkové straně), z paže, stehna a lýtku. Odběr krve z takových alternativních míst však klade vyšší nároky na zručnost pacienta. Obecně platí, že k odběru krve z alternativního místa je třeba použít speciální nástavec k odběrové lancetě. Tento nástavec je zkonstruován tak, že vytvoří podtlak v místě vpichu. Tímto způsobem lze získat kapku krve dostatečně velkou pro měření. Pokud nástavec pacient nepoužije, kapka krve není získána vůbec nebo je velmi malá. Vzhledem k tomu, že glukometry se mezi sebou liší požadavkem na velikost kapky krve nutné ke stanovení glykémie, je i získání dostatečné kapky krve z alternativního místa snazší u přístrojů vyžadujících menší množství krve k měření [15]



Obr.14 Vložení proužku do glukometru, kontrola kódu proužku (zobrazení na displeji)



Obr.15 Autolanceta pro odběr vzorku krve



Obr.16 Příprava k nasátí vzorku krve

5.1.4 Stanovení glykémie glukometrem

Glukometry jsou automatické přístroje, které se zapnou po vložení testovacího proužku, poté se nanese kapka krve. Na konci měření se na displeji zobrazí hodnota naměřené glykémie. Na českém trhu je v současnosti k dostání řada glukometrů. Glukometry jsou velmi přesné přístroje lišící se technickými parametry a doplňkovou výbavou.

Kromě glykémie lze některými přístroji stanovit i jiné laboratorní parametry, např. hladinu ketolátek (glukometr Optium, Optium Xceed), hladinu cholesterolu (glukometr Accutrend GC). Ke stanovení těchto veličin je nutné použít zvláštní testovací proužky. [15]

5.1.5 Obecné parametry glukometru

Rozsah hodnot glykemií, které je glukometr schopen změřit, zajišťují zpravidla poměrně velký rozsah měření. Maximum je 0,5-33,3 mmol/l.

Jednotky měření - glukometry mají vesměs možnost měření v jednotkách: mmol/l, mg/dl. U přístrojů dodávaných do ČR jsou obvykle přednastaveny jednotky mmol/l. Mylné nastavení měrných jednotek může být příčinou chybné interpretace výsledků měření.

Doba měření u glukometrů obvykle bývá do 1 minuty (nejkratší doba stanovení 5 s).

Testovací proužky - každý glukometr má speciální typ testovacích proužků a nelze je až na výjimky zaměňovat. Je tedy nutné vědět, který typ testovacích proužků k danému glukometru patří.

Nanesení vzorku krve na testovací proužek - u většiny glukometrů pacient musí nanést kapku krve na vymezené místo. Řada testovacích proužků je uzpůsobena tak, že pacientovi usnadňuje měření a testovací proužky si po dotyku s kapkou krve samy nasají potřebné množství krevního vzorku. Na některé proužky lze znovu přidat krev, pokud není množství dostatečné. Obě možnosti tak omezují frekvenci situací, při nichž by se testovací proužek předčasně znehodnotil.

Místo odběru krve - většina glukometrů umožňuje odběr krve pouze z prstu, některé přístroje mají možnost odběru z jiného, tzv. alternativního místa.

Rozměry a hmotnost glukometru - mohou hrát roli u pacientů, kteří jsou zvyklí glukometr nosit trvale u sebe.

Velikost písma - pro pacienty s poruchou zraku je důležitá velikost displeje a velikost písma.

Rozsah paměti - jde o velmi rozdílnou technickou výbavu závislou na typu glukometru. Některé přístroje uchovávají výsledky až několika set měření s datem a hodinou, jiné evidují několik posledních měření, nejjednodušší jsou bez paměti. Záleží na tom, komu je přístroj určen. Z paměti některých glukometrů je možno data přenést po propojení do počítače a následně je vyhodnocovat. Existují glukometry, které slouží pacientovi jako elektronický diář. Údaje o naměřené glykémii lze doplnit např. údaji o tělesné aktivitě, dietě, neobvyklých situacích a vyhodnocovat je. Lze vyhodnocovat i 14denní průměry.

Baterie - druh, dostupnost a vyměnitelnost baterií je nedílnou součástí rozhodování při výběru glukometru. Glukometry nemívají zabudovanou baterii.

Hlasový výstup - pro nevidomé pacienty a pacienty s výraznou redukcí vidění je k dispozici přístroj s hlasovým výstupem.

Mechanismus hygienického odstranění proužku - u nejnovějších přístrojů a přístrojů se zásobníkem proužků či senzorů není nutné dotknout se použitého testovacího proužku při jeho vyjmutí z přístroje. Tato doplňková funkce je výhodná zejména u přístrojů užívaných větším počtem uživatelů.

Automatické vypnutí přístroje - většina glukometrů se vypíná automaticky po určité době nečinnosti přístroje.

Doplňková výbava - glukometry jsou dodávány buď jako samostatné přístroje, nebo v setech, spolu s pouzdrem, odběrovým perem, sadou testovacích proužků a lancet.

Servis - větší distributoři glukometrů obvykle zajišťují poměrně rozsáhlý servis zahrnující širokou dostupnost testovacích proužků v lékárnách a prodejnách zdravotnických potřeb, opravy a pružné vyřizování reklamací. Některé firmy provozují bezplatné poradenské telefonní linky a vydávají edukační materiály.

[15]

5.1.6 Metody měření

První elektrochemickou metodou používající registraci elektrického proudu jako měřené veličiny byla voltamperie (elektroanalytická metoda zaměřující se na stanovení látek použitím oxidace nebo redukce). Metodu objevil v roce 1922 Jaroslav Heyrovský, za kterou později v roce 1959 dostal Nobelovu cenu.

Metody moderní éry jsou založeny na fotometrickém principu. Základem fotometrického principu je stanovení veličiny jako barevného výsledku glukózy a příslušné látky.

Vývojem tzv. suché metody stanovení glukózy, kdy byly reagující látky stabilizovány do suché vrstvy a naneseny na testační proužky v podobě, jak je známe dnes. První typy glukometrů využívaly některou z fotometrických cest stanovení koncentrace krevního cukru, dnešní glukometry využívají již prakticky všechny tzv. elektrochemické metody detekce se specifickými enzymatickými metodami.

[16]

5.1.6.1 Fotometrická metoda

Princip reflexní fotometrie je reakce chemické látky na měřicím proužku s krví. Dochází k změně zbarvení měřicí zóny.

Fotometr, který je součástí glukometru, kvantitativně vyhodnotí zbarvení

[10]

5.1.6.2 Elektrochemická metoda

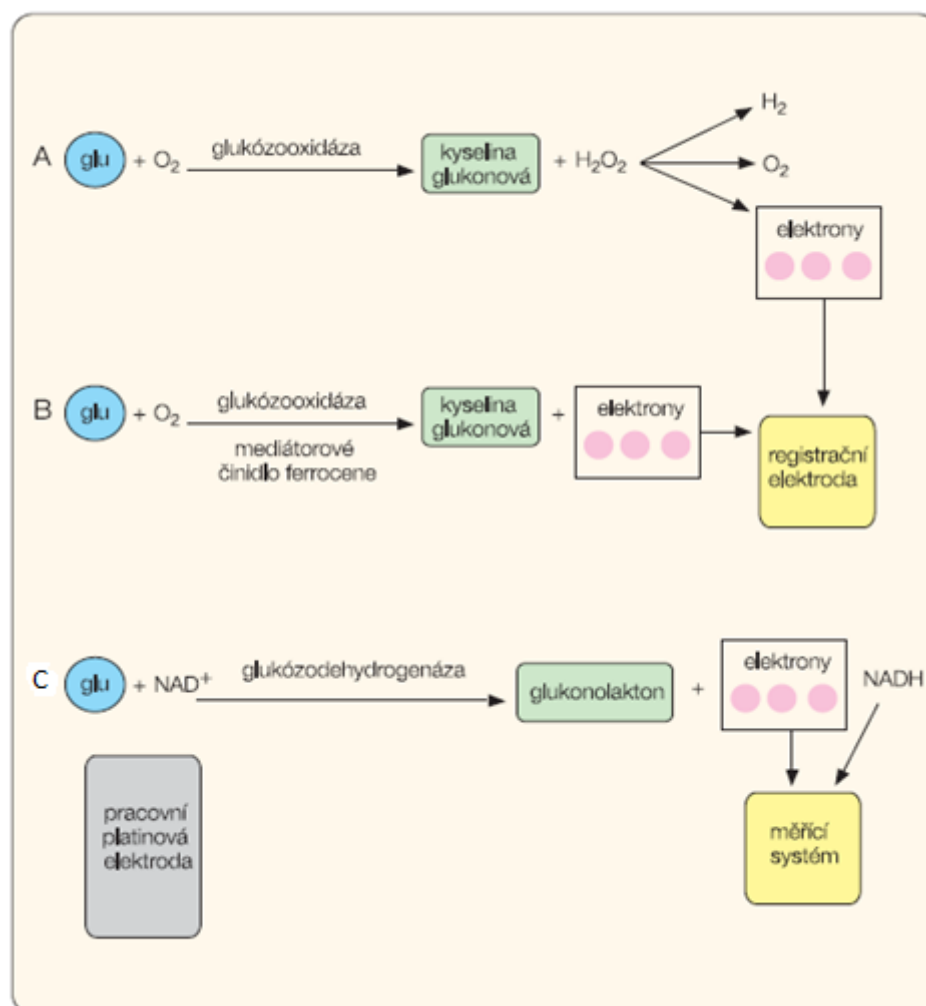
Historicky nejstarším a dodnes ve většině přístrojů využívaným enzymem je glukózooxidáza, která katalyzuje reakci glukózy a kyslíku. Sledovaným produktem této reakce je peroxid vodíku, který byl ve starších přístrojích pomocí detekčního činidla stanovován fotometricky (Trinderova metoda), v novějších pak elektrochemicky (Obr.17A), kdy velikost zaznamenávaného elektrického proudu vznikajícího jeho rozkladem je přímo úměrná koncentraci glukózy. Určitý zkreslující vliv v této metodě má též rozpadem peroxidu vznikající kyslík, který není kvantifikován.

Jednou z modifikací metody je sledování konsumpce kyslíku v reakci. Tato metoda je využívána v nitrožilních senzorech dostupných zatím pouze pro klinické využití v rámci experimentu. Další modifikací této metody je přímé měření proudu elektronů z reakce cestou mediátoru bez vzniku peroxidu vodíku (Obr.17B). Odpadá tak znepřesňující vliv unikajícího kyslíku.

Základem novější metody používané pro některé glukometrové testační proužky je reakce katalyzovaná enzymem glukózodehydrogenazou. Zatímco ve velkých laboratorních přístrojích užívajících tuto metodu je vzniklý NADH odpovídající koncentraci glukózy stanovován fotometricky, v přenosných glukometrech jde opět o elektrochemický proces (Obr.17C). Principiální výhodou metody oproti glukózooxidázové reakci je přímé měření elektronového toku bez zkreslujících vedlejších produktů (kyslíku).

Významnou otázkou rutinního domácího monitorování je množství krve potřebné k získání dostatečné přesnosti měření. Na konci 60. let bylo množství krve potřebné k stanovení koncentrace glukózy okolo 100 μ l, dnes se pohybuje mezi 1–10 μ l. Tento pokles byl samozřejmě způsoben technologickým postupem umožňujícím zpřesnění užívaných metod. Výrobci některých glukometrů dokonce deklarují menší množství krve potřebné k měření (0,3 μ l). V některých těchto přístrojích je běžná amperometrická metoda stanovení velikosti elektrického proudu nahrazena metodou coulometrickou.

[16]



Obr.17 Principy reakcí sloužících v současnosti ke stanovení koncentrace glukózy v krvi[16]

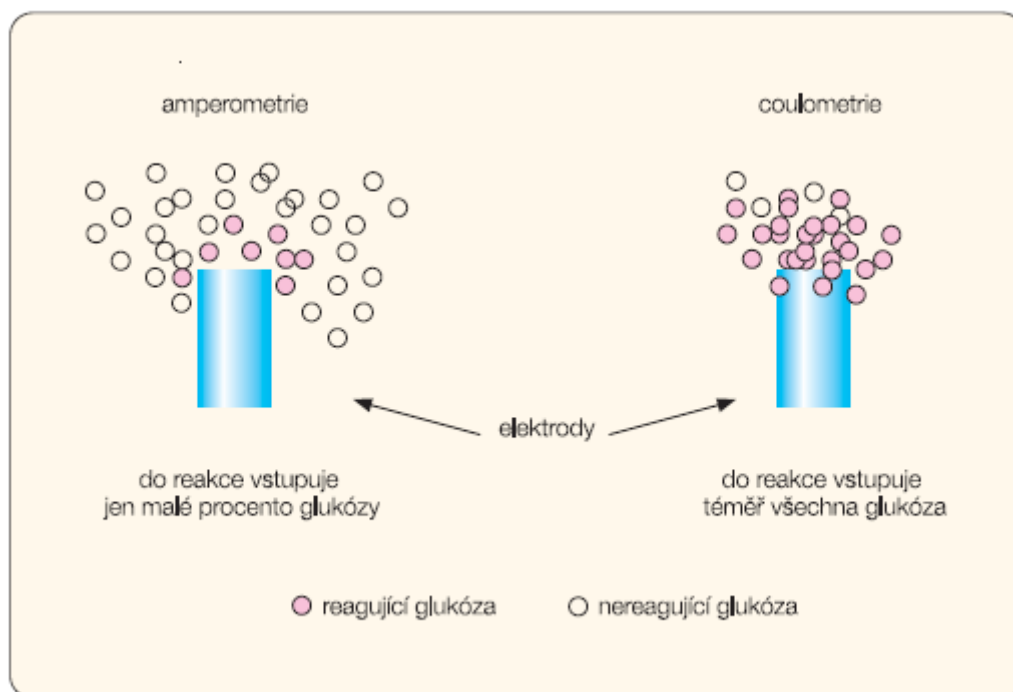
5.1.6.3 Amperometrická metoda

Amperometrické biosenzory poskytují jako signál proud vzniklý elektrochemickou reakcí při konstantním napětí pracovní elektrody. Ten je úměrný koncentraci analytu ve vzorku. Biosenzor vyniká rychlou odezvou a vyšší citlivostí, selektivita je pak řízena redoxním potenciálem analyzovaných látek přítomných ve vzorku. [16]

5.1.6.4 Coulometrická metoda

Při coulometrii se ke stanovení množství látky používá prošlého náboje, potřebného k úplnému průběhu příslušné reakce. Elektrodová reakce musí na pracovní elektrodě probíhat vždy se 100%

proudovým výtěžkem, tedy na elektrodě smí probíhat pouze jediná reakce. Rušivou vedlejší reakcí může být rozklad rozpouštědla, rozpouštění elektrody apod. [16]



Obr.18 Srovnání amperometrického a coulometrického principu měření [16]

5.1.6.5 Srovnání amperometrického principu a coulometrického principu

Amperometrie hodnotí okamžitou velikost elektrického proudu (množství elektronů) uvolňovaného v probíhající reakci. Coulometrie je metodou, v níž je reakce aktivně ovlivňována elektroforézou (do prostoru je přiváděn elektrický proud) a hodnocena je celková velikost elektrického proudu, kterou bylo nutno do reakce dodat, než byl celý hodnocený vzorek spotřebován. Výhodou metody je vyšší rychlost a menší množství hodnoceného vzorku. [16]

5.2 Glykemický senzor ke kontinuálnímu monitorování

Senzor využívá elektrochemické reakce glukoxidázy s glukózou. Při vzniku chemické reakce reaguje miniaturní titanová elektroda, umístěná v kanyle senzoru, s glukosidázou. Hladina glykémie je snímána z mezibuněčné (intersticiální) tekutiny nepřetržitě. Glukózooxidázový senzor je zaváděn do podkoží pacienta, většinou v oblasti břicha nebo hýždí, vždy pomocí zavaděče.

Monitor získává každých 10 vteřin informaci o hladině glukózy ze senzoru, vypočítává z nich pětiminutové průměry a zobrazuje je na displeji. Počet takto získaných hodnot za 24 hod je 288. Délka měření minimálně 72 hod (3 dny) individuálně i déle (5 i více dní). [11]

6 Vyhodnocení výsledku měření obou postupů a vývoj do budoucna

Glukometr pracuje jako samostatný přístroj, ale glykemický senzor, je potřeba glukometrem kalibrovat. Při komunikaci senzoru a inzulínové pumpy nedochází ke zpětné vazbě, pumpa sama nereguluje dávku inzulínu při vysoké glykémii.

6.1 Vyhodnocení výsledků

Glukometr pracuje na principu chemické reakce s krevní plasmou, zatím co glukózový senzor zjišťuje hladinu glukózy z intersticiální (mezibuněčné) tekutiny. Oba tyto postupy málokdy vykazují stejnou hodnotu glykémie, ale vzájemně spolu velmi dobře korelují.

Rozdíly naměřených hodnot glykemií mohou být přisuzovány:

- Odchylkám glukózového senzoru nebo glukometru
- Fyziologickému transportu glukózy
- Lidské chybě

Odchytky v měřeních glukometrem jsou malé, což znamená, že dvě po sobě naměřené hodnoty budou jen zřídka kdy shodné. Podobné je to i u glukózových senzorů, které vykazují odchylky se středním absolutním rozdílem 15,6% (minimální přípustný standard definovaný FDA je $\pm 20\%$ od laboratorních hodnot).

Fyziologické změny v koncentracích glukózy v intersticiu a krvi jsou příčinou odlišností ekvivalentních hodnot glykemií. Hladina glukózy rychle roste v krvi, ale v intersticiu se může zpozdít tento vzrůst až o 4 minuty. Měření provedená senzorem se mohou zpožďovat o 10 minut za měřením glukometrem. Pokud hladina glukózy klesá, může měření senzorem klesající trend sledovat anebo předbíhat měření glykemií pomocí glukometru asi o 4 minuty. (Příloha V, Graf 3)

Lidská chyba při měření glukometrem může být způsobena: nesprávnou technikou odběru (málo krve a případné doplnění na testační proužek), špinavý přístroj, špinavé prsty. Fungování senzoru může být ovlivněno kalibrací rychlých změn hodnot glykemií, zadáním nesprávných hodnot glukometru, prodleva zadání hodnot glukometru.

Nejpoužívanější metodou mezi pacienty je měření pomocí glukometru.

6.2 Vývoj do budoucna

Úplné vyléčení diabetu je stále velkým otazníkem, i když se vymýšlejí stále nové možnosti léčby jako je inhalace inzulínu, transplantace kmenových buněk, nanopumpy nejsou tyto metody běžně dostupné a většinou jsou stále ve formě testování. Proto zůstává nejmodernější léčbou inzulínová pumpa a kontinuální monitoring glukózy, který se dostal do uzavřeného okruhu. Inzulínová pumpa přijímá data z glukometru, senzoru a je schopna podle přednastavených funkcí vypočítat možnou

dávku inzulínu, komunikuje s počítačem pro lepší správu dat, ale samotná zpětná vazba reakce inzulínové pumpy na zvýšení hladiny krevního cukru dávkou inzulínu chybí. Reakce na nízkou hladinu cukru (hypoglykémii) již existuje formou hlasitého alarmu a vypnutí inzulínové pumpy po dobu 2 hodin, pokud pacient na vyhlášený alarm nezareaguje.

Závěr

Úkolem této bakalářské práce bylo seznámit s problematikou moderní léčby diabetu - možnosti aplikace inzulínu a kontroly glukózy v krvi. Z této práce vyplývá základní funkce inzulínové pumpy jako mikroprocesorem řízeného dávkovače. Inzulínová pumpa dle přednastavené funkce dává bazál a bolus je dávkován pacientem. Pumpa sama o sobě nereaguje na podmět zvyšující se či snižující se glykémie, i když je k pumpě připojen senzor, inzulínová pumpa může pouze vyhlásit alarm, na který je nucen reagovat pacient a přizpůsobit léčbu. Nový typ inzulínové pumpy schopný komunikovat se senzorem, má funkci automatického vypnutí pumpy, pokud pacient nezareaguje na alarm. Pumpa se vypne na dobu 2hodin.

V příloze II jsou uvedeny pro srovnání pumpy různých výrobců, které jsou dostupné na našem trhu. Uvedené typy inzulínových pump splňují stejné hlavní funkce jako nastavení bazálu a bolusu, s malými odlišnostmi. Pumpy se hlavně odlišují v ovládání a možnostmi osobního nastavení.

Glukózový senzor pro kontinuální monitorování měří glykémii z intersticiální tekutiny, zatím co glukometr měří glykémii z plazmy. Pro správnou funkci senzoru, je potřeba jej kalibrovat. Kalibruje se pomocí glukometru, kdy se hodnota naměřené glykémie zadá do inzulínové pumpy případně do přijímače, který zobrazuje trendy. Na českém trhu jsou dostupné dva různé glykemické senzory, ale pouze jeden je schopný komunikovat s pumpou (Minilink REAL-Time), druhý senzor je k dostání od začátku letošního roku (SEVEN PLUS). Základní informace o těchto senzorech a jejich přijímačích jsou uvedeny v příloze IV.

Z porovnání senzorů vyplývá, že soustava Guardian REAL-Time Continuous glucose monitoring systém a MiniMed Paradigm REAL-Time používají stejné senzory a vysílače a liší se v přijímači. Přijímač Guardian je podobný inzulínové pumpě, ale nemá v sobě zabudován zásobník a tím slouží jen pro příjem dat. Senzor SEVEN PLUS se liší od předchozích senzorů voděodolností, vysílačem, rozsahem signálu vysílaného k přijímači a trendovými grafy.

Závěrem lze konstatovat, že sice glukometr, glykemický senzor, inzulínová pumpa a osobní počítač tvoří uzavřený okruh, ale stále tu chybí zpětná vazba, kde by pacient již nemusel sám nastavovat příslušnou dávku podle případných alarmů nastavených mezí v přijímači či inzulínové pumpě nebo reagovat na naměřenou glykémii glukometrem.

Literatura

- [1] HOLČÍK, J.; STRASZECKA, E. *Bionika (biologické systémy a procesy)*; Skriptum VUT: Brno, 1999. ISBN 80-214-1487-1
- [2] ECK, V. *Bionika*, 1st ed.; ČVUT: Praha, 1998. ISBN 80-01-01845-8
- [3] GRIM, M.; DRUGA, R.; et al. *Základy anatomie 3, Trávicí, močopohlavní a endokrinní systém*, 1st ed.; Karolinum: Praha, 2005. ISBN 80-246-0989-4
- [4] HORÁČEK, J.; *Anatomie pro bakalřské studium se zdravotnickým zaměřením*, 1st ed.; VŠB-TU: Ostrava, 2006. ISBN 80-248-1203-7
- [5] TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*, 3rd ed.; Grada Publishing: Praha, 1999. ISBN 80-7169-788-5
- [6] NETTER, F. *Anatomický atlas člověka*, 2nd ed.; Grada Publishing: Praha, 2005. ISBN 80-247-1153-2
- [7] DIANO, P. *Atlas lidského těla*, 1st ed.; Universum: Praha, 2006.
- [8] PIŤHOVÁ, P.; ŠTECHOVÁ, K. *Léčba inzulínovou pumpou v praxi*, 1st ed.; GEUM: Praha, 2009. ISBN 978-80-86256-64-1
- [9] VÍCHA, T. *Diabetes - minulost, přítomnost, budoucnost*, 2nd ed.; Marcorm s.r.o: Praha, 1996.
- [11] Kulhánek, J. Stanovení glukózy v krvi pomocí osobních glukometrů. Bakalářská práce, Univerzita Pardubice, 2009.
- [10] *Návod k použití - Inzulínová pumpa a systém nepřetržitého sledování glykémie (The MiniMed Paradigm REAL-Time)*. Praha: Medtronic MiniMed, 2006. 172 s.
- [12] *Funkce senzoru - Inzulínová pumpa a systém nepřetržitého sledování glykémie (The MiniMed Paradigm REAL-Time)*. Praha: Medtronic MiniMed, 2006. 70 s.
- [13] *Přehled charakteristik*. Praha: Medtronic MiniMed, 2007
- [14] *Prospekt SEVEN PLUS*. Praha: DexCom (distributor v ČR A.IMPORT.CZ), 2007. 8s
- [15] KOŽNÁROVÁ, R. Přehled glukometrů. *Remedia* **2008**, 18 (1), 61–63.
- [16] BROŽ, J. Současné možnosti monitorování glykémie. *Remedia* **2006**, 16 (2), 178–185.
- [17] *Comparison of Current Continuous Monitors*, 2007. DiabetesNet.
URL:<http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/continuous_monitoring.php>
[cit. 2010- 21- 4].
- [18] *Comparison of Current Pumps*, 2007. DiabetesNet.
URL:<http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/insulin_pump_models.php>
[cit. 2010 - 21- 4].

- [19] *Diabetes*, 2010.WHO.URL:< http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/>
[cit. 2010 - 4 - 1]

Seznam příloh

Příloha I

- Tab. 1 Technická specifikace – inzulínová pumpa Paradigm 722

Příloha II

- Tab. 2 Porovnání inzulínových pump – část 1
- Tab. 3 Porovnání inzulínových pump – část 2

Příloha III

- Tab. 4 Rozměry vysílače MiniLink REAL - Time

Příloha IV

- Tab. 5 Porovnání senzorů – část 1
- Tab. 6 Porovnání senzorů – část 2

Příloha V

- Graf 1 Souhrnný graf tří dnů měření
- Graf 2 Příklad stažení dat z pumpy, první dva grafy zobrazují bazály a bolusy, třetí graf zobrazuje glykemickou křivku a příslušnou bazální dávkou a bolusu při jídle (BG-blood glucose)
- Graf 3 Příklad zpracování glykemické křivky, bazálu a bolusu pro jeden den softwarem po stažení dat z inzulínové pumpy